

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

52

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe ROY

Interne à l'Hôpital du Mans

Né le 9 décembre 1908 à Alençon (Orne)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

TRAITEMENT DES COLIBACILLOSES

PAR LE BACTÉRIOPHAGE

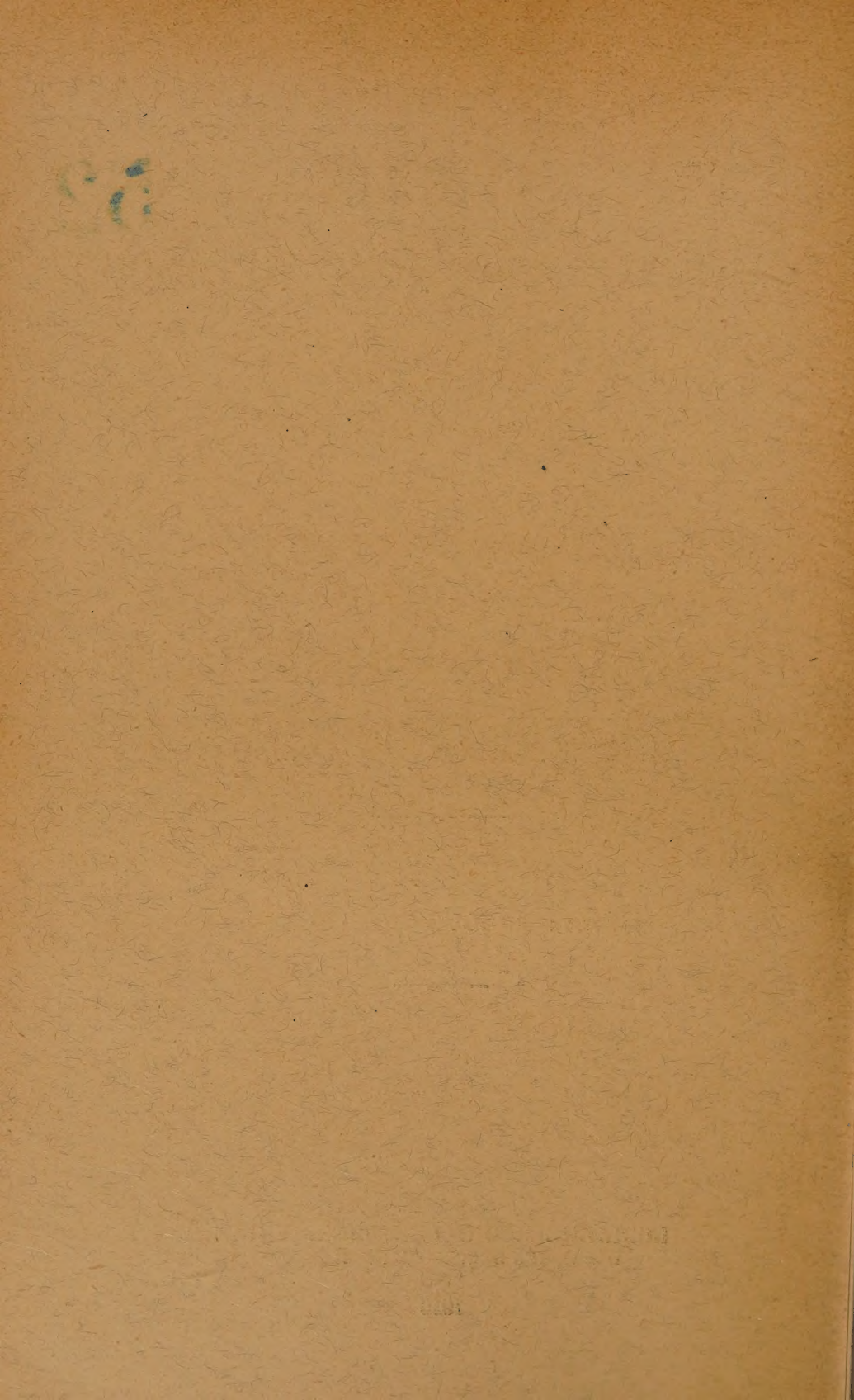
Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

1936



THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe ROY

Interne à l'Hôpital du Mans

Né le 9 décembre 1908 à Alençon (Orne)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DES COLIBACILLOSES
PAR LE BACTÉRIOPHAGE

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

LIBRAIRIE MÉDICALE MARCEL VIGNÉ

11 & 13, RUE DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE

—
1936

LE DOYEN : G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	MARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Cliniqu chirurgicale.....	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N..
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologie.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT,



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BENARD (Henri) Pathologie médicale.
BERNARD (E).. Pathologie médicale.
BOULIN..... Pathologie médicale.
BULLJARD..... Histologie.
CATHALA Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
DOGNON..... Physique.
FEY..... Urologie.
GALLIARD..... Parasitologie.
GASTINEL Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale.
GAYET..... Physiologie.
GIROUD..... Histologie.
HAGUENEAU... Pathologie médicale.
HALPHEN..... Oto-rhino-Laryng.
HAZARD..... Pharmacologie.
HUGUENIN..... Anatomie pathologique
JOANNON..... Hygiène.
LABBE (Henri). Chimie biologique.
LACOMME..... Obstétrique.
LANTUEJOUL. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
LEMAIRE..... Pathologie expérimentale.
LEVEUF Pathologie chirurgicale
Mlle J. LEVY.. Pharmacologie.
LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiâ-
 trie.
MOREAU..... Pathologie médicale.
MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
MOUQUIN Pathologie médicale.
OBERLING..... Anatomie pathologique
PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale
PIEDELIEVRE . Médecine légale.
PORTES..... Obstétrique.
RICHET..... Physiologie.
SANNIE..... Chimie biologique.
SENEQUE..... Pathologie chirurgicale
TROISIER Pathologie expérimentale
TURPIN..... Pathologie médicale.
VIGNES..... Obstétrique.
WILMOTH..... Pathologie chirurgicale
BESANÇON.... Hydrologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.

ALGLAVE..... Pathologie chirurgicale
BUSQUET..... Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique
NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.
 ABRAMI Clinique médicale.
 ALAJOUANINE. Clinique médicale.
 AUBERTIN..... Clinique médicale.
 BRULE Clinique médicale.
 CHABROL Clinique médicale.
 CHIRAY Clinique médicale.
 DONZELOT Clinique médicale.
 DUVOIR Clinique médicale.
 LIAN Clinique médicale.
 PASTEUR-VALLÉRY-RADOT Clinique médicale.
 SEZARY Clinique médicale.

MM.
 BASSET Clinique chirurgicale.
 BROCC Clinique chirurgicale.
 CADENAT Clinique chirurgicale.
 GATELLIER Clinique chirurgicale.
 HEITZ-BOYER.. Clinique chirurgicale.
 MOURE Clinique chirurgicale.
 QUENU..... Clinique chirurgicale.
 SCHWARTZ Clinique chirurgicale.
 VELTER Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE..... Clinique obstétricale.
 GUENIOT..... Clinique obstétricale.
 LE LORIER Clinique obstétricale.
 LEVY-SOLAL ... Clinique obstétricale.
 METZGER..... Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé..... Education Physique.
 LEDOUX-LEBARD..... Radiologie clinique.
 WEILL-HALLE Puériculture.
 FREY..... Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MES AMIS

À MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait un grand honneur
en acceptant la présidence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR E. PEYRE

Chef de Laboratoire à la Faculté

*Avec qui nous avons travaillé
pendant deux ans et qui est l'inspira-
teur de cette thèse.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expression
de notre profonde reconnaissance.*

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DU MANS

MM. LES DOCTEURS PAPIN ET GRANVAL

*Dont nous fîmes successivement
l'interne.*

Depuis quelques années, la colibacillose est devenue d'une telle fréquence que bon nombre d'auteurs l'ont qualifiée de maladie « à la mode ». Mais il faut se souvenir qu'il y a un demi siècle à peine, on disait la même chose de l'appendicite, qui actuellement n'est plus discutée par personne. Il en sera de même de la colibacillose. Nous nous trouvons en ce moment dans une période de recherches cliniques et bactériologiques. De nouvelles conceptions s'imposent chaque jour. Force maladies restées inexplicables prennent maintenant un sens plus précis depuis que l'on ne fait plus de la colibacillose une entité fixe et qu'elle est sortie des cadres rigides et étroits, où elle était enfermée au début de son étude.

Certains auteurs vont même jusqu'à dire que la colibacillose est la plus répandue des maladies et la dénomment souvent maladie méconnue.

Cette infection entre dans tous les domaines de la médecine et elle intéresse aussi bien l'accoucheur, que l'urologue, le gynécologue, le psychiatre. Nul ne peut contredire le polymorphisme des colibacilloses qui peuvent prendre toutes les formes, depuis la

forme septicémique grave jusqu'à la cystite banale et qui peut affecter tous les organes de l'économie.

Tous les auteurs qui l'ont étudiée, sont unanimes pour affirmer que c'est la plus polymorphe des maladies ; aussi sont-ils tous d'accord pour reconnaître la difficulté du traitement. Non seulement la colibacillose est variable dans ses formes, mais elle l'est aussi dans ses agents. Le colibacille est parmi les plus hétérogènes des microbes. Ce n'est pas non plus le seul agent causal ; souvent il est associé à d'autres germes ; parfois même il est absent en tant que forme pure colibacille, alors que tous les symptômes confirment le diagnostic de la maladie. Elle est causée par des germes voisins tels que les paracolibacilles, ou par des colibacilles, qui sous certaines conditions se sont trouvés mutés en d'autres éléments tels que le pneumobacille ou l'entérocoque.

Le polymorphisme de la maladie, celui de l'agent causal donnent une grande difficulté au traitement. C'est là d'où vient l'échec si fréquent de la plupart des thérapeutiques employées.

Nous avons traité des cas de colibacilloses par le bactériophage de d'Hérelle, bactériophage qu'au préalable nous avons adapté aux souches microbiennes mêmes des malades et les résultats remarquables que nous avons obtenus, nous ont incité à continuer dans cette voie.

II

LES COLIBACILLOSES

Nous n'avons certes pas la prétention d'étudier en détail toute la symptomatologie des colibacilloses ; nous sortirions du cadre de notre thèse et du but thérapeutique que nous voulons atteindre. Ce que nous voulons seulement essayer de démontrer, c'est la diversité de formes que peut prendre cette infection.

Le colibacille peut atteindre tous les organes et de nombreux auteurs ont démontré que tous les domaines pouvaient êtres touchés par l'infection colibacillaire.

Nous allons essayer de faire un bref résumé de la symptomatologie et des formes cliniques de la colibacillose. Puis nous verrons quelles peuvent en être l'étiologie et la pathogénie.

Formes cliniques et symptomatologie

La colibacillose est un ensemble de syndromes dans lesquels les troubles intestinaux, locaux et généraux, s'associent selon des modes différents et présentent des aspects extrêmement dissemblables au premier abord.

Souvent des formes cliniques paraîtront les divisions arbitraires d'un ensemble pathologique dont elles ne sont que des variantes, mais l'expérience clinique prouve que cette infection peut prendre des caractères si variés qu'il faut s'exercer à la reconnaître sous tous les déguisements qu'elle peut revêtir et l'envisager sous les angles les plus divers.

Nous ne citerons que pour mémoire les formes intestinales pures des colibacilloses. Ce sont en général des formes extrêmement bénignes se caractérisant par des troubles diarrhéiques, passant inaperçues souvent et cédant à un traitement antiseptique banal.

Des troubles digestifs plus importants consistent en une constipation opiniâtre. Inutile de rappeler la présence du colibacille dans l'intestin humain depuis les 48 premières heures de la vie. C'est alors que les colibacilles pullulant dans un intestin s'évacuant mal, profitant d'une petite lésion de la muqueuse, iront essaimer dans les points les plus éloignés de l'organisme.

Les états diarrhéiques cités plus haut ne sont souvent que de fausses diarrhées, celles-ci étant des réactions de défense. Ces selles diarrhéiques ont fait un séjour anormalement prolongé dans le colon et l'eau qui les forme est due à une hypersécrétion de la muqueuse intestinale. D'ailleurs nous remarquons souvent dans ces selles la présence de matières très solides au milieu de parties trop fluides.

Toute la symptomatologie des colibacilloses doit être guidée par le point de départ intestinal. L'interrogatoire du colibacillaire doit être dirigé dans ce sens et en présence de ces états intestinaux septicémiques, où l'hémoculture est négative, il faut penser à la colibacillose.

L'absence de germes dans le sang, même aux périodes fébriles dans une affection à allure septicémique, paraît être une preuve de septicémie colibacillaire. Certains auteurs tels que Lequeux et Fisch, attribuent l'échec de l'hémoculture au fait que le microbe présente une forme atténuée, l'empêchant de se reproduire. Nous avons personnellement fait quelques hémocultures dans des septicémies colibacillaires en périodes aiguës et jamais nous n'avons eu de microbes capables de se reproduire en culture.

La symptomatologie de ces septicémies est aiguë et brutale ; début accompagné de frissons, température à 40° avec de grandes oscillations, pouls rapide, céphalée intense et tenace, anorexie. Ces formes sont souvent prises pour des fièvres paludéennes ou des typhoïdes atypiques.

La plupart du temps, cet état s'accompagne d'une localisation rénale, association sur laquelle Heitz-Boyer a tant insisté.

A côté de ces formes aiguës existent les formes chroniques qui font hésiter entre état septicémique et

auto-intoxication. Les malades présentent alors des troubles digestifs variés, gastriques, intestinaux, hépatiques, rénaux. On ne trouve dans l'urine ni pus ni microbes, ni albumine. La maladie a une allure infectieuse ; des troubles très divers, de temps en temps une poussée de température, de la céphalée, des crises douloureuses hépatiques, des périodes de diarrhée, des pyuries ; le diagnostic est presque impossible : aucun signe clinique, aucun renseignement de laboratoire. C'est alors qu'en désespoir de cause l'on fera une thérapeutique désinfectante qui parfois donnera une amélioration.

*
* *
*

A côté de ces formes septicémiques aiguës, il existe des formes chroniques dont le laboratoire confirmera le diagnostic. Le malade se plaindra de céphalées, de migraines tenaces ; il aura eu quelques troubles intestinaux, une urine trouble permanente ; il sera asthénisé. Le sommeil ne lui apportera aucun repos, se trouvant plus fatigué au réveil que le soir en se couchant ; il sera irritable, capricieux, fantasque. Il aura des troubles endocriniens, circulatoires, sympathiques. Il sera hypotendu. Ses troubles circulatoires iront même parfois jusqu'à amener un refroidissement des extrémités. Il deviendra frileux. De temps en temps de petites poussées thermiques.

A ce moment même le diagnostic peut se poser avec celui de tuberculose. On est dérouté par tous ces symptômes frustres, peu accusés, donnant un aspect clinique si variable. Le laboratoire tranchera alors le diagnostic en montrant du colibacille dans des examens répétés d'urines.

* * *

A côté de ces formes généralisées il existe le plus souvent des formes localisées.

L'une des plus fréquentes est la forme hépato-vésiculaire, ou syndrome typho-cholécystique de Durand ou forme entéro-hépatique de Desgeorges. Ce dernier fait un parallèle entre le syndrome entéro-hépatique et le syndrome entéro-rénal, l'auto-infection intestinale étant une des principales causes de la cholécystite chronique.

La colibacillose à départ intestinal se propagerait au foie par le courant sanguin. Il y a donc une localisation hépatique comme il y a une localisation rénale. Ce serait sans doute pour cela que la plupart des lithiasiques biliaires sont des colibacillaires ainsi que la plupart des lithiasiques rénaux.

* * *

A côté de ces formes hépato-vésiculaires existent des formes pulmonaires. Andréoli a trouvé le coli-

bacille dans des congestions pulmonaires et dans des pleurésies. Mélamet fait un syndrome entéro-pulmonaire ; mais il attribue alors le rôle principal à l'entérocoque.

Il est exact qu'on a souvent accusé les troubles intestinaux d'être la cause de complications pulmonaires post-opératoires, de même que les affections pulmonaires d'être le point de départ de localisations abdominales.

A ce sujet nous citerons l'observation suivante :

Observation n° 1. — Le jeune L., 4 ans, présente quelques troubles intestinaux, un abdomen un peu douloureux et légèrement météorisé. Il se met à tousser et trois jours après donne des signes de congestion pulmonaire pour laquelle il est soigné. Au bout de quatre jours, amélioration : la température tombe, mais le lendemain apparaissent une température à 40°, une contracture abdominale et un Mac-Burney, les signes pulmonaires parallèlement augmentent d'importance ; le diagnostic d'appendicite est fait. L'enfant est opéré et on trouve un appendice gangréné et du pus dans le péritoine, l'examen du pus montre la présence de très nombreux entérocoques.

Il est curieux de voir la simultanéité complète des troubles abdominaux et pulmonaires. Souvent d'ailleurs ces formes d'appendicite sont vues chez l'enfant à la suite d'affections broncho-pulmonaires et l'institution d'un traitement anticolibacillaire polyvalent guérirait en même temps les troubles pulmonaires et abdominaux.

* * *

Mais ce qui domine surtout ce sont les formes urinaires qui sont de beaucoup les plus fréquentes.

Ayant pénétré dans la circulation pour une cause quelconque l'agent causal est éliminé par l'urine et une localisation pourra se faire au point le plus faible de l'arbre urinaire.

Il y a des formes urinaires latentes, des bactériuries de passage à la symptomatologie plus ou moins frustre. L'attention est attirée par la présence d'urines troubles ; celles-ci fourmillent d'agents microbiens qui ont pullulé pour diverses raisons, dont une des principales est l'hypoacidité.

Souvent le passage de ces nombreux germes est mal supporté par la vessie ; sa muqueuse s'infecte et nous nous trouvons devant une cystite avec tous ses symptômes : mictions fréquentes et douloureuses, urines troubles et sanglantes ; douleurs périnéales.

Parfois alors le malade voit sa température monter jusqu'à 40° avec de grandes oscillations ; état général mauvais ; douleurs rénales avec irradiations à type de coliques néphrétiques ; mictions fréquentes et douloureuses ; sang dans les urines ; le rein ou les reins sont gros, les urines troubles contenant du pus et de très nombreux germes. Nous voilà en présence d'une pyélonéphrite.

La colibacillose donnera des pyélonéphrites au cours de la grossesse, dans les suites de couche, en association avec des infections gynécologiques, chez les vieilles femmes, chez les nourrissons. Ces infections rénales laisseront souvent des séquelles : insuffisance, œdème, albuminurie, etc.

Parfois, dans les cas graves, ces infections prendront des formes hématuriques avec hémorragies abondantes.

A côté de ces formes septicémiques, hépatovésiculaires, pulmonaires, rénales, vésicales, il existe toute une série d'autres localisations, qui pour moins fréquentes, n'en sont pas moins utiles à connaître.

Nous citerons en particulier :

- les formes nerveuses et psychopathiques avec asthénie, dépression, tristesse, idées noires, insomnies, etc.,
- les formes arthritiques, lumbago, arthrites diverses,
- les formes phlébitiques,
- les formes anémiques,
- les formes putrides avec localisation des collections purulentes les plus diverses (pyopneumothorax, abcès de la paroi),
- les formes endocriniennes, particulièrement ovariennes, avec troubles de la menstruation.

Telles sont les principales, parmi les nombreuses

formes de la colibacillose. Selon que les unes ou les autres prédomineront, la maladie revêtira des aspects fort différents. Sans doute, certaines manifestations seront elles exceptionnelles, d'autres souvent constantes.

Mais le fait le plus curieux est de voir une infection prenant tant de formes et ayant des aspects aussi différents.

Etiologie et Pathogénie

La pénétration des germes de la colibacillose dans l'organisme se fait par diverses voies qui peuvent être sommairement résumées à deux :

- La voie ascendante ou voie urinaire.
- La voie descendante ou voie sanguine.

La *pénétration par voie ascendante* donnera essentiellement une colibacillose urinaire. Ce sera celle des malades catathérisés fréquemment, par infection des organes génito-urinaires. Puis ce sera celle causée par les obstacles apportés au cours de l'émission de l'urine, soit par rétrécissement urétral, hypertrophie prostatique, paralysie vésicale. Cette voie ascendante est certaine et il faudra toujours chercher dans les voies urinaires inférieures un foyer possible de propagation.

La *voie descendante* est le mode d'infection le plus

important à connaître parce qu'il est le plus fréquent. Il consiste en une migration microbienne, qui venant d'un foyer infectieux, le plus souvent intestinal, passe dans le sang et de là dans les voies urinaires. L'infection métastatique a souvent comme origine un autre foyer infectieux d'où le colibacille, l'entérocoque, le streptocoque, ou tout autre germe, peuvent passer dans la circulation. De là, entraînés par le courant sanguin, ils vont se fixer dans les voies urinaires ou dans tout autre organe.

Heitz-Boyer mit nettement en relief l'importance du foyer intestinal comme source d'émigration des colibacilles et des germes analogues. Il avait été frappé par l'impossibilité de guérir des colibacillaires s'il ne soignait pas en même temps leur intestin. Il posa alors le terme de « syndrome entéro-rénal ».

On a su depuis que des localisations secondaires peuvent se faire sur d'autres organes tels que le foie, les poumons, les veines, etc. mais dans tous ces cas, le foyer primitif reste le plus souvent digestif. Il est classique de dire que la muqueuse intestinale, normalement pénétrable par des substances dissoutes est imperméable aux microbes. Or, dans des circonstances pathologiques, des germes peuvent la franchir.

Besredka et Golovonoff ont montré qu'un décapage ou une altération même minime de la muqueuse provoquent un essaimage microbien en laissant passer les

germes contenus dans la cavité intestinale. Celle-ci contient un grand nombre de microbes retrouvés le plus souvent dans les pyélonéphrites, le colibacille et l'entérocoque en particulier.

Or ces germes existent normalement dans tout intestin. Si pour une cause quelconque, il se produit une lésion de la muqueuse intestinale, les germes les plus virulents passeront dans le sang.

Mais alors pourquoi et dans quelles conditions un hôte normal pourra-t-il devenir pathologique, puisque dans certains cas, malgré une lésion de la muqueuse intestinale, la flore microbienne ne passera pas dans la circulation ? C'est qu'il entre en ligne de compte des causes prédisposantes et des causes déterminantes.

Les causes déterminantes, nous venons de les étudier : ce sont les lésions de la muqueuse intestinale laissant pénétrer les germes dans la circulation, que ce soit un traumatisme localisé et profond, créant une véritable effraction de la paroi, que ce soit un traumatisme généralisé et superficiel donnant le phénomène de Besredka.

Les causes prédisposantes seront :

Le sexe, nul n'ignore la plus grande fréquence de la colibacillose chez la femme : son anatomie génito-urinaire amène fréquemment une infection par voie ascendante ; sa constipation chronique favorise une infection par voie sanguine.

Le genre de vie et l'habitus de l'individu : le sédentaire dont les évacuations normales se font plus difficilement, étant sujet aux stases, sera plus facilement réceptif à l'infection.

L'âge paraît avoir peu d'influence, cependant la colibacillose est plus fréquente à l'âge adulte. Toutefois nous voyons des pyélonéphrites chez le nourrisson et chez le vieillard ; chez ce dernier, les ptoses viscérales et les stases entretiendront l'infection.

Les lésions des voies urinaires inférieures et supérieures.

Des phénomènes chimiques prédisposent également à l'infection colibacillaire. Le colibacille peu virulent dans une urine acide, trouve un milieu de culture favorable dans une urine alcaline particulièrement à un pH voisin de 7,8. La preuve en est que l'on a parfois une amélioration en traitant le colibacillaire par une médication acidifiante.

Si nous avons vu que la symptomatologie des colibacilloses est polymorphe, l'étiologie et la pathogénie ne le sont pas moins. Les causes prédisposantes et déterminantes sont aussi diverses que les modes de pénétration.

III

LA BACTERIOLOGIE DES COLIBACILLOSES

Il peut sembler extraordinaire d'étudier « les » agents microbiens en cause. Mais on a tendance maintenant à appeler « Colibacillose » l'ensemble des infections localisées au tractus urinaire d'une part et celles dont les localisations sont plus diverses, mais dont la source est la plupart du temps le réservoir bactérien constitué par l'intestin.

Certes, le colibacille sera trouvé le plus fréquemment mais dans la majorité des cas on trouvera le colibacille associé à d'autres germes et ce n'est qu'exceptionnellement qu'il sera à l'état de pureté.

D'après nos observations et d'après la plupart de celles qui ont été publiées nous trouvons par ordre de fréquence :

- des colibacilles et des paracolibacilles,
- du bacille de Friendlander,
- de l'entérocoque,
- des pseudostreptocoques,
- du staphylocoque.

Le colibacille isolé par Escherich en 1885 a toujours été considéré comme un agent très polymorphe. Il se

trouve toujours dans le gros intestin de l'homme et des animaux.

Dopter et Sacquépée en font une « mauvaise espèce » c'est-à-dire une espèce bactériologique dont les représentants peuvent présenter des propriétés variables. Les seules bases de classification sont les caractères microscopiques et les caractères cultureux, encore ceux-ci sont-ils souvent atypiques.

Gilbert et Lion ont donné le nom de paracolibacilles aux colibacilles aberrants.

Le colibacille se présente sous la forme d'un bâtonnet trapu, rectiligne ou ovalaire, arrondi, de 1 à 5 μ de long, cilié, la plupart du temps mobile. Souvent il prend dans l'urine une forme très courte, coccobacillaire. Il n'est ni sporulé, ni encapsulé. Il est décoloré par la méthode de Gram.

Le colibacille est aérobie facultatif et prolifère dans tous les milieux, surtout en eau peptonée. Sur bouillon, il donne un trouble avec ondes moirées et parfois un voile. Son odeur fécaloïde est caractéristique. Sur gélose, colonies grisâtres. Il ne liquéfie pas la gélatine, coagule le lait, fait fermenter le lactose, réduit le rouge neutre, mais ne donne pas de H^2S . Il produit indol et phénol. Il végète même sur certains milieux minéraux sucrés.

Son pH favori est entre 7,4 et 8. Mais il peut cependant s'adapter à un pH acide. Alors, il perd beaucoup

de sa virulence. Cette virulence, maxima dans les milieux légèrement alcalins peut encore se trouver accrue *in vivo* et *in vitro* par des associations microbiennes.

Vincent a isolé du colibacille deux toxines, l'endotoxine des cultures vieilles, entérotrope, et l'exotoxine des cultures jeunes, neurotropes, toxines absolument indépendantes.

Le colibacille est agglutiné par certains sérums, en particulier ceux de malades infectés par des germes de sa race. Cette agglutination presque toujours homologue, se fait à 1/500 et plus même.

Les sérums de typhiques n'agglutinent pas le colibacille de collection mais celui provenant de l'intestin même du malade.

Les paracolibacilles sont un groupe de microbes présentant l'ensemble des signes du colibacille mais s'en séparant par un caractère essentiel. Sans étendre abusivement ce groupe et sans y faire entrer une quantité de colibacilles dégénérés, nous pouvons distinguer les types suivants :

- a. type ne réduisant pas le rouge neutre ;
- b. type chromogène à pigment vert ou bacille de la diarrhée verte (Lesage) ;
- c. type immobile, produisant des endocardites infectieuses, des méningites, des aortites (Gilbert et Lion) ;

d. type ne donnant pas d'indol, fréquent surtout dans les eaux ;

e. type immobile et ne donnant pas d'indol, très voisin du pneumobacille de Friedlander.

Le pneumobacille, découvert en 1886 par Friedlander, fut considéré longtemps comme l'agent causal de la pneumonie. L'erreur fut vite reconnue au profit du pneumocoque. Netter, en particulier, étudia son action et son rôle comme agent assez fréquent de certaines infections pleuro-pulmonaires, méningées et urinaires.

Dans les produits pathologiques il a tantôt la forme d'un bacille, tantôt celle d'un coccobacille. De taille irrégulière il mesure de 1 à 4 microns de long. Il est assez trapu, encapsulé. On le rencontre soit isolé, soit en courtes chaînettes.

En culture, l'aspect est polymorphe, la forme bâtonnet domine, la capsule existe rarement. Il se colore facilement et ne prend pas le Gram. Il se développe sur tous les milieux habituels. Il est anaérobie facultatif. Sur bouillon, il donne un trouble uniforme avec une collerette à la surface. Il forme au fond un dépôt qui, agité, donnera des ondes moirées. Il fermente les sucres mais ne donne pas d'indol.

Le pneumobacille provoque des manifestations diverses : péricardites, endocardites, angines, ménin-

gites, otites, pyélonéphrites, cystites.... Il provoque des infections généralisées (Lemierre) mais souvent il intervient comme agent d'infection secondaire ; sa virulence est variable.

Normalement il se rencontre dans la bouche, dans les voies digestives supérieures.

Le diagnostic bactériologique se fait dans les produits pathologiques par l'indication précieuse de bacille capsulé, ne prenant pas le Gram. Parfois, il a été confondu ou assimilé avec certains colibacilles atypiques ne donnant pas d'indol et tout à fait immobiles. Certains auteurs en font même un véritable colibacille (E. Peyre).

L'entérocoque, isolé par Tiercelin dans l'entérite muco-membraneuse, est un hôte saprophyte de l'intestin. Typiquement, il a la forme d'un diplocoque à grains allongés. On le trouve dans l'urine sous formes de cocci prenant le Gram, de taille variable, ovalaire ou lancéolé, encapsulé ou non, parfois en forme de chaînette. Dans l'organisme il rappelle le pneumocoque ; dans les cultures en bouillon le streptocoque. De vitalité très grande, il se développe en quelques heures et en bouillon forme un trouble concrété en un dépôt muqueux abondant qui s'élève en vrille si le tube est agité. Il ne donne pas d'indol mais coagule le lait et fait fermenter les sucres sans donner de gaz.

Les infections urinaires à entérocoques sont considérées comme extrêmement tenaces. Les toxines sont très virulentes, ses manifestations pathologiques sont diverses ; il provoque des entérites, des septicémies, des troubles extrêmement variés. C'est souvent un agent d'infections secondaires au cours de la tuberculose, des typhoïdes et parathyphoïdes.

Son association fréquente avec le colibacille amène une exaltation réciproque de la virulence de ces deux agents.

Le staphylocoque, le streptocoque et les pseudostreptocoques sont rencontrés très fréquemment dans les colibacillozes. Mais ce ne sont pas des germes qui sont rencontrés là à l'état de pureté. Ils sont en association avec les microbes que nous venons d'étudier et ces associations donnent une plus grande difficulté pour la destruction des germes pathogènes.

Dans tous les examens d'urines que nous avons pratiqués chez des colibacillaires, nous avons été frappé par le polymorphisme des éléments microbiens ; nous avons été étonné de trouver dans les mêmes urines tantôt du colibacille, tantôt du bacille de Friedlander, tantôt de l'entérocoque.

Nous nous sommes demandé s'il ne s'agissait point là de phénomènes de mutations. Avec E. Peyre, nous avons eu plusieurs cas qui confirmèrent notre hypothèse.

En 1930, il avait déjà démontré avec Differdange la possibilité de mutations de bacilles typhiques en entérocoques.

Nous avons eu tous les deux l'occasion de voir des mutations de colibacilles en entérocoques ou en pneumobacilles.

Voici d'ailleurs, à ce sujet une observation assez démonstrative :

Observation n° 2. — Au mois de juin 1934, Mme D., qui venait d'accoucher se met à faire sans raison apparente des poussées de température à 40°. Cette température reste fixée à ce plateau élevé quelque temps puis se met à faire des oscillations importantes.

L'un de nous fait un prélèvement d'urines et une hémoculture. Les urines ont montré : une réaction leucocytaire peu marquée (quelques mono et polynucléaires), de nombreux bâtonnets Gram négatif et quelques cocci prenant la même coloration. Avec les réactions culturales nous concluons au bout de 24 heures : réaction inflammatoire peu franche avec présence de colibacilles et de bacilles de Friedlander.

Or, au bout de 48 heures les ensemencements nous montrent de très nombreux entérocoques caractérisés par leur morphologie, leur aspect diplococcique, en chaînette parfois, car leurs aspects tinctoraux sont fort polymorphes, la plupart étant à la limite entre la positivité et la négativité du Gram.

Des repiquages faits avec ces souches montrent le lendemain des aspects tinctoraux, culturaux, morphologiques typiques de l'entérocoque.

Dès le premier de ces examens, nous avons, croyant avoir affaire à une infection colibacillaire, essayé de lyser ces races par du bactériophage anticolibacillaire. La lyse était

totale dans le tube inoculé de bactériophage alors que dans le témoin nous trouvions des formes rappelant l'entérocoque qui a toujours été lysé par nos souches de bactériophage anticolibacillaire, des souches antientéro, ne donnant pas de lyse appréciable.

Quant à l'hémoculture, après 24 heures d'étuve, elle présentait un léger trouble et montrait des formes bactériennes très polymorphes. Les réensemencements de celle-ci présentaient le premier jour des microorganismes en bâtonnets et le deuxième jour des aspects diplococciques. Un essai de lyse par le bactériophage anti-coli effectué le premier jour a été positif alors que dans le témoin on notait la transformation d'éléments en bâtonnets en éléments en diplocoques.

Ce qui est surtout caractéristique dans cette observation, c'est la présence au début des examens, d'éléments en bâtonnets de morphologie nette et de caractères tinctoraux typiques, rappelant en tous points un colibacille classique. Des repiquages étant faits successivement, on arrivait à la forme entérocoque typique par une série d'éléments transitoires polymorphes ne rappelant ni l'un, ni l'autre des microorganismes. Les essais de lyse ont toujours été positifs en appliquant le bactériophage anti-coli aussi bien à la forme coli typique qu'aux formes de transition et à la forme terminale.

Nous voyons ainsi les mutations possibles de microbes en divers autres et, cela nous explique les polymorphismes que nous remarquons en diverses occasions. Le fait le plus typique nous semble-t-il est de voir un entérocoque lysé par un bactériophage anticolibacillaire, entérocoque que nous avons obtenu en culture en partant de notre colibacille initial, alors qu'il faut habituellement pour lyser un entérocoque

des souches de bactériophage adaptées spécifiquement à ce microorganisme.

Dans un travail du *Journal d'urologie*, du 4 avril 1931, Fisch admet que certains colibacilles peuvent prendre des aspects en chaînette. Sous certaines influences, ces micro-organismes perdent leur morphologie initiale et par leur nouvelle disposition prêtent à confusion avec un streptocoque ou un entérocoque.

Devons-nous aller jusqu'à dire que ce que nous nommons colibacille entérocoque ou pneumobacille ont tous la même parenté et sont tous des colibacilles plus ou moins dégénérés ? Ce qui est certain c'est que sous certaines influences nous voyons parfois des colibacilles se transformer en entérocoques ou en pneumobacilles ou inversement des entérocoques se changer en colibacilles.

Dans ces cas, nous pouvons nous servir du bactériophage comme moyen de diagnostic : un bactériophage anticoli peut, nous venons de le voir, lyser des entérocoques, aussi bien qu'un bactériophage anti-entérocoque lysera des colibacilles.

A plusieurs reprises, nous avons eu l'occasion de voir ces mutations de colibacilles en entérocoques ou en pneumobacilles. Encore très discutés, ces phénomènes de mutation ont une cause mal définie. D'après certains essais que nous avons fait avec E. Peyre, nous croyons pouvoir incriminer les changements de pH.

Nous avons eu plusieurs cas de malades où une médication acidifiante favorisait la présence plus abondante d'entérocoques au dépens des colibacilles. La cessation de cette médication faisait apparaître une diminution des entérocoques.

Les variations du pH seraient les « influences » dont parle Fisch, influences nécessaires à ces changements de forme et de morphologie. Si expérimentalement nous cultivons un de ces éléments dans un milieu contenant un système tampon, nous n'avons plus ces mutations. Peut-être serait-ce pour cela que nous trouvons une prédominance des pneumobacilles dans la bouche, des entérocoques dans l'intestin grêle, des colibacilles dans le colon.

Cependant, à côté de ces germes transformables, il en existe d'autres qui sont fixés dans leur formes et dans leur habitat.

Devant tous ces faits, l'absence de colibacilles dans le produit pathologique ne doit pas faire éliminer *a priori* le diagnostic de colibacillose. Il faudra rechercher alors entérocoques et pneumobacilles et s'enquérir des formes associées. Ces recherches seront faites par les procédés ordinaires de laboratoires : examens directs et cultures.

A ces examens bactériologiques il nous paraît bon d'associer deux autres recherches :

1. Celle de l'indoxylurie : celle-ci indiquerait une

defficiency intestinale, favorisant le déclenchement de la colibacillose. On a d'ailleurs proposé la recherche de l'indoxylurie comme test intestinal. Elle serait la marque des formes chroniques.

Nous avons essayé personnellement cette méthode plusieurs fois et nous avons remarqué que dans la plupart des cas où la réaction était positive on avait la confirmation d'une colibacillose.

2. Le séro-diagnostic nous semble avoir moins de valeur. Cependant, il ne faut pas le délaisser dans les cas douteux. Il est spécifique pour les infections à colibacilles, entérocoques, et pneumobacilles.

Si la colibacillose présente de nombreux aspects cliniques elle a une bactériologie bien complexe. C'est ce qui explique parfois la difficulté du diagnostic et celle de la thérapeutique.

IV

LES TRAITEMENTS CHIMIQUES ET VACCINAUX DANS LES COLIBACILLOSES

Il n'est peut-être pas de maladies plus décevantes à soigner que les colibacilloses. Le problème thérapeutique qui se pose devant une infection aussi complexe, aussi variée dans ses formes, dans ses causes, est extrêmement compliqué.

Le nombre et la diversité des méthodes employées prouvent qu'il n'existe pas un traitement de choix unique, applicable à tous les cas, absolument efficace. Par ailleurs il y a nombre d'opinions contradictoires et différentes sur les traitements de la colibacillose.

Si nous tenons compte, d'autre part, de la multiplicité des races de colibacilles, de leur variabilité d'action et des aspects protéiformes de la maladie, il faut arriver à la conception que la colibacillose est une infection capricieuse et déconcertante en thérapeutique.

Le but de cette thérapeutique doit être la destruction des agents pathogènes. Le traitement mis en œuvre sera varié car il devra s'attaquer aux germes infectieux, sans oublier les facteurs de tous ordres qui favorisent leur migration et leur pullulation.

Le traitement s'adressera à l'état général, puis aux troubles de l'intestin d'où les germes nocifs proviennent si souvent. Il essayera ensuite de faire une désinfection de l'organisme en général, soit de l'arbre urinaire plus spécialement, puisque celui-ci est le plus souvent intéressé.

Pour cela les procédés chimiques et biologiques seront mis en œuvre. Nous allons étudier successivement les traitements chimiques, vaccinothérapiques ; nous verrons leurs résultats et leurs échecs. Puis nous étudierons la grande supériorité de la bactériophagothérapie.

A tous ces traitements, il faut en associer un autre qui sera constant et général.

Traitement général

Il consistera surtout en un traitement hygiénique : repos, hygiène alimentaire, entretien de la peau ce qui favorisera l'élimination des toxines. L'expulsion des matières intestinales devra être surveillée avec le plus grand soin mais on devra employer les moyens les plus doux afin d'éviter les irritations de la muqueuse. L'hygiène de l'intestin est capitale. Il faudra assurer une masse suffisante aux fèces et exciter à la fois le péristaltisme et la sécrétion. Bref, il faudra s'assurer d'une évacuation parfaite du contenu intestinal.

Traitement antiseptique

A côté de cette thérapeutique tendant à mettre au repos la muqueuse, à assurer au contenu intestinal un équilibre microbien non irritant, thérapeutique, ayant pour but de calmer la lésion et les troubles à la faveur desquels se fait la pénétration dans l'organisme des microbes pathogènes, on pensa entraver directement la virulence microbienne par les antiseptiques. Mais ceux-ci sont difficiles à employer car il ne faut pas qu'ils soient toxiques pour les cellules de l'individu, tout en étant toxiques pour le microbe.

On a employé le benzonaphtol, le salacétol, des substances colorantes telles que le violet de gentiane et le bleu de méthylène. Malheureusement il pénètre bien peu de ces substances dans l'intestin.

Les arsénobenzols furent aussi employés. Certes ils ont une action microbicide remarquable, même à petite dose. Malheureusement ces corps sont essentiellement nocifs pour le foie si souvent atteint dans les colibacilloses.

L'antisepsie médicamenteuse est assurée au point de vue urinaire d'abord par la diurèse opérant une sorte de lavage.

Sachant que le colibacille pullule surtout dans des milieux alcalins on pensa acidifier l'organisme soit par

l'alimentation, soit par des acides libres, tels que l'acide phosphorique ou l'acide chlorhydrique.

La grande médication désinfectante des urines est surtout l'héxaméthylène tétramine, corps libérant du formol en milieu acide. Éliminé par le rein, le formol est mis en liberté quand l'urine est acide. Ce médicament s'emploie alors de différentes façons. Mais il ne faut pas oublier que ce corps est irritant bien souvent si son emploi est prolongé.

Le salol, décomposé en acide salicylique et en phénols, corps analgésiques et antiseptiques, fut souvent employé dans les cas douloureux. Mais combien d'intoxication il donna !

On se servait également de métaux colloïdaux, tels que le collargol. Certaines substances dérivées de l'acridine, comme la gonacrine, possèdent un grand pouvoir bactéricide. D'autres, à base de mercure, comme le mercurochrome ont été recommandées surtout dans les pays anglo-saxons.

Mais tous ces médicaments ne sont pas sans danger. D'ailleurs, tuer les microbes, sans tuer les tissus où ils végètent, grâce à des agents chimiques est un problème difficile. La plupart des auteurs reconnaissent que si ces médications ont un pouvoir bactéricide puissant, ils amènent une destruction des tissus, favorisant à la moindre occasion une éclosion nouvelle d'agents pathogènes encore vivants.

La thérapeutique chimique des colibacillooses, dans l'état actuel est une thérapeutique pleine de dangers. Sans doute, nous tuons le microbe, mais nous lésions le tissu. Nous amenons une amélioration, une pseudo-guérison, qui sera bientôt suivie d'une rechute par une recrudescence des microbes qui, résistants, seront encore plus virulents.

Vaccinothérapie

Beaucoup d'auteurs comprenant ces dangers, ont essayé de lutter contre l'infection par des méthodes biologiques. Ils ont voulu provoquer la destruction des germes par les procédés qu'emploie spontanément l'organisme pour s'en débarrasser. Ils y sont arrivés en excitant les défenses humorales par injection ou ingestion soit des microbes eux-mêmes, atténués de différentes façons, soit par l'emploi de substances étrangères à l'organisme favorisant le moyen de défense.

Sans vouloir entrer dans des considérations étendues sur la vaccinothérapie, nous voulons juger des résultats et des échecs de ce traitement.

Par la vaccinothérapie nous cherchons à obtenir une immunité active par formation d'anticorps dans le sang. Cependant, Besredka montra qu'il était possible d'obtenir une vaccination locale donnant une

immunité sans anticorps. A côté de l'immunisation humorale incontestée, nous avons une immunisation active favorisant une phagocytose et donnant une immunité cellulaire.

On cherche à utiliser ces différentes immunisations dans le traitement vaccinal des colibacilloses. Peu de questions sont aussi confuses.

Tantôt on pratique l'injection des corps des microbes en cause, suscitant ainsi une réaction de l'organisme en général. Mais ce ne sont pas toujours les cadavres mêmes de ces germes qui seraient les plus actifs ; aussi a-t-on proposé de les détruire par une lyse chimique ou biologique et d'utiliser ainsi leurs protéines constitutives ou encore de se servir des substances exsudées par ces microbes au cours de leur développement ; telles sont les exotoxines ou bouillon vaccins.

Si l'on admet la spécificité des vaccins et si l'on pense que le vaccin le mieux préparé est celui préparé avec le germe même du malade, on pratiquera des « autovaccins ». Le peu de résultat obtenu, attendu que les souches microbiennes peuvent varier, que celles des cultures varient très souvent également, fait que l'on hésitera à employer un traitement coûteux, difficile à obtenir et dont les résultats sont le plus souvent peu probants.

On s'adressera alors aux stock-vaccins ; mais ceux-ci, si polyvalents soient-ils, donneront une améliora-

tion passagère. Il restera souvent une race non attaquée par le vaccin employé.

Les voies de pénétration sont au nombre de quatre : intra-veineuse, intra-musculaire, digestive, urinaire.

La première n'est employée que dans les cas d'urgence ; elle choque terriblement le malade, et, devant une réaction violente à craindre, on doit le plus souvent hésiter.

La voie sous-cutanée, beaucoup plus pratique, donnant moins de réaction, aura peut-être de bons résultats, mais ils seront inconstants. Oeconomo^s. affirme avoir eu des améliorations mais déclare n'avoir jamais eu de guérisons. Strominger et Noguès reconnaissent que les résultats n'ont point correspondu à leurs attentes. Toute une série d'auteurs, tels que Minet, Wolfrom, Petit, Lemierre disent n'avoir jamais eu d'observations démonstratives. D'après ce dernier, si le vaccin ne fait pas de bien il ne fait pas de mal et les malades finissent par guérir avec ou sans lui.

La voie buccale est la plus employée maintenant. Il y a beaucoup de préparations dans ce but. Heitz-Boyer insiste beaucoup sur ce mode de vaccination et dans un article paru dans le *Monde médical* en novembre 1928 il fait remarquer l'importance de la vaccination buccale dans le syndrome entéro-rénal. Pour lui, il faut d'abord soigner l'état de l'intestin, cette « usine à poisons ». Il a plus confiance dans cette

méthode que dans la vaccination sous-cutanée qui agit surtout par choc. Il fait un plaidoyer énergique pour la vaccination buccale, mais la vogue des injections sous-cutanées des vaccins est encore grande.

La voie urinaire, introduite à la suite de recherches de Dufour, consiste à introduire directement le vaccin dans le bassin, la vessie. Mais dilué par l'urine, le vaccin perd beaucoup de son efficacité ; c'est une sorte de vaccination locale telle que l'a préconisée Besredka.

Les résultats obtenus par la vaccination sont assez inconstants. Rien ne peut faire prévoir les succès heureux ou nuls de cette thérapeutique, quelle que soit la préparation du vaccin. Souvent, on obtient une amélioration clinique : chute de température, soulagement des douleurs locales et des malaises généraux ; mais jamais on n'obtient la stérilisation complète des urines. C'est sans doute trop demander à cette méthode que d'espérer une guérison radicale.

Il est possible d'en retirer des bienfaits, mais elle ne devra pas être appliquée seule. Ainsi que nous l'avons démontré déjà, la colibacillose est une maladie essentiellement polymorphe contre laquelle il faut dépenser toutes les ressources possibles de la thérapeutique.

Même si la crise est enrayée provisoirement, les germes ne sont pas tués entièrement par ces méthodes. Ce n'est qu'après la destruction complète des germes

qui ont provoqué l'infection qu'il y a certitude de guérison.

Il nous paraît que les échecs de la vaccinothérapie anticolibacillaire sont dus à ce que les anticorps formés dans l'organisme ne pénètrent qu'en quantités infimes dans les régions infectées, quantités insuffisantes pour y exercer une action microbicide.

En résumé, si dans certains cas, la vaccinothérapie a donné des résultats encourageants momentanément, il faut toujours se souvenir que c'est une méthode qui ne peut détruire les germes de l'infection dans tous leurs repaires et qu'après une amélioration passagère on se trouve parfois devant une crise encore plus forte que la précédente.

A la suite de ces échecs, on a reconnu la grande supériorité du traitement par le bactériophage qui permet une guérison complète et durable dans la majorité des cas, en amenant une lyse complète et durable des microbes pathogènes.

V

LE TRAITEMENT DES COLIBACILLOSES PAR LE BACTERIOPHAGE

C'est en 1909 que d'Hérelle fit des constatations sur des phénomènes étranges relatifs à des septicémies chez les sauterelles. Il remarqua des faits curieux. Appelé pour détruire bactériologiquement ces insectes qui causaient d'énormes ravages dans certaines régions du Mexique, il constata que *coccobacillus acridiorum* était susceptible de leur causer des diarrhées mortelles. Il ensemença avec des microbes exaltés des cultures en bouillons qui, après inoculation, amenaient une destruction de ces sauterelles. En isolant ce coccobacille du contenu intestinal d'insectes infectés, il observa sur des tubes d'isolement ou sur des tubes de repiquage, des colonies échancrées et même des taches vierges au milieu de colonies confluentes. Ces irrégularités de cultures l'intriguèrent, il pensa alors qu'il y avait un deuxième élément pathogène, un élément invisible associé à un élément visible.

Au cours de nombreuses recherches, il essaya de vérifier, si cette hypothèse était exacte dans les maladies humaines : dysenteries bacillaires, typhoïde.

Il vit, après avoir filtré des émulsions de déjections de malades en voie de guérison, des anomalies de cultures. Faisant agir ce filtrat sur des émulsions de bactéries en colonies sur gélose, il eut des cultures atypiques et il remarqua alors que, lorsque des irrégularités de cultures se produisaient, ce n'était jamais au début de la maladie mais toujours avec des filtrats de déjections prélevés au déclin de l'infection. Il n'obtenait donc ces résultats qu'en se servant de cultures provenant de malades en voie de guérison.

Essayant ces phénomènes dans la dysenterie, il introduisit dans des milieux de culture de bacilles dysentériques, des filtrats de selles de convalescents et il obtint une lyse de ces bacilles.

D'Hérelle découvrait ainsi le bactériophage, être vivant, invisible avec nos procédés microscopiques, capable de traverser les filtres bactériologiques, et ayant la propriété de détruire complètement, de lyser un certain nombre de bactéries et en particulier le colibacille.

Mais, où trouver le bactériophage anticolibacillaire ? A peu près partout dans la nature, les eaux de rivières et d'égoûts, la terre, les déjections humaines et animales en contiennent presque toujours ; mais son activité est plus ou moins grande. Les urines en possèdent souvent à la fin des colibacillooses urinaires. On a pu y trouver dans certains cas des souches capables

de lyser *in vitro* des germes pathogènes divers, certaines de ces souches se montrant particulièrement actives vis-à-vis du colibacille.

Le bactériophage serait un corpuscule vivant susceptible de se multiplier et d'assimiler. Il vivrait aux dépens des microbes qu'il dissout, aussi lui a-t-on donné souvent le nom de « microbe des microbes ». Nous disions plus haut qu'il était invisible avec les procédés microscopiques actuels ; en effet c'est un élément traversant les filtres poreux, par exemple les bougies Chamberland L3, peut-être même L5.

C'est un organisme vivant, puisque une quantité infinitésimale de suspension de bactériophages introduite dans une culture abondante de germes, amènera une lyse de ces micro organismes. Certains auteurs, tels que Bordet ont pensé qu'il s'agissait d'une diastase prétextant certaines actions du germe. Il nous semble que la théorie diastasique est peu valable. Sans doute une diastase agit en catalyseur, mais multipliée indéfiniment cette même diastase ne pourrait point donner des effets de plus en plus actifs. Peut-être une diastase diluée mille fois par exemple donne plus d'effet que le millième de la quantité initiale, mais son activité deviendra certainement moindre. Or, le bactériophage, au contraire, par des repiquages successifs en présence de germes prendra une activité de plus en plus grande.

Nous avons remarqué souvent que, pour obtenir une lyse importante et même totale, il fallait mettre en présence beaucoup de bactéries et peu de suspensions de bactériophages. Nous sommes même arrivés à la conclusion suivante : dans un tube de 30 cc. de culture contenant 500 millions de germes par cc. il nous faut introduire à peine une dose de suspension active pour obtenir une dissolution complète des germes.

En présence d'un moyen de lutte aussi puissant, beaucoup ont essayé de s'en servir dans les infections microbiennes et particulièrement dans la colibacillose. Parfois les résultats ont été peu probants, souvent ils ont été remarquables. Nous avons essayé de reprendre ces travaux en employant des méthodes préconisées par M. Peyre. Nous pensions qu'en présence d'une maladie aussi polymorphe, tant dans ses formes que par ses agents, il nous fallait pour lutter contre elle un moyen souple donnant une destruction complète, totale, persistante des germes. Nous avons vu combien les germes de la colibacillose sont nombreux, combien de formes différentes ils prennent ; nous avons déploré les échecs du traitement chimique, ceux de la vaccinothérapie. Seul le traitement par le bactériophage nous paraît être susceptible de donner les conditions thérapeutiques requises.

D'Hérelle étudia le comportement du bactériophage

dans les colibacilloses. Il remarqua que, dans certains cas, des colibacilles ou des agents de même nature pourraient être bactériophago résistants vis-à-vis de certaines races de bactériophage. Ces mêmes coli pouvaient être lysés par d'autres races et avec Tomasselli, il affirme que certaines souches peuvent se trouver parasitées tout en étant susceptibles d'être lysées par d'autres races de bactériophages. Cette association, colibacilles plus bactériophages, donnerait une hypervirulence aux germes.

Il reconnaît que les colibacilles sont les races bactériennes les plus hétérogènes qui existent. Jusqu'aujourd'hui où l'on aura réussi à isoler une race de bactériophages polyvirulents, il semble préférable de préparer pour chaque cas particulier des « bactériophages adaptés », ce qui fut souvent injustement nommé auto-bactériophage, lorsque la bactériolyse n'a pas été obtenue par les souches préparées par le Professeur D'Hérelle.

Nous avons eu l'occasion de soigner un certain nombre de colibacillaires par cette méthode et nous avons eu une destruction complète des germes pathogènes dans la plupart des cas.

Pour préparer nos bactériophages adaptés, nous nous sommes servi des souches du professeur D'Hérelle et nous nous sommes efforcé d'exalter leur virulence en présence des germes en cause. Très souvent les races

que nous avions se sont montrées actives, c'est qu'en effet d'Hérelle a toujours cherché à rendre ses bactériophages le plus polyvirulent possible.

Voici la technique que nous employons. Nous prélevons aseptiquement les produits pathologiques du malade et nous faisons des cultures, cultures de vitalité et cultures de différenciation. Nous isolons les germes et nous ensemençons sur milieux liquides soit bouillon peptoné, soit milieux synthétiques de D'Hérelle à l'asparagine. Nous nous attachons toujours à nous trouver dans les conditions préconisées par l'auteur, en particulier pour la question du pH, qui sera de 7,8, alcalinité qui paraît la plus favorable pour la culture des bactériophages dans ces infections. Mais, si nous nous servons de milieux assez fortement alcalins, nous devons toujours nous souvenir qu'il faudra rapprocher le pH de l'organisme de notre malade du pH de la culture.

En présence de nos cultures pures de microbes en cause, nous mettons nos souches de bactériophages. Parfois une lyse complète s'obtient. Le bactériophage est prêt à l'emploi, parfois, la lyse est incomplète, c'est alors qu'il nous faudra différencier les germes non lysés et essayer leur lyse avec de nouvelles races.

Dans tous les cas, il nous faudra filtrer notre produit sur bougies Chamberland L3. Nous pourrons repartir de ce filtrat, pour réinoculer nos cultures primitives.

Parfois nous observons qu'un microbe mis en présence d'une souche de bactériophage, une première fois est résistant, et devient sensible ensuite.

Souvent, nous remarquons qu'il faut un certain nombre de filtrations et de mises en présence pour obtenir une lyse totale.

En résumé, la technique que nous proposons est celle-ci :

- 1° séparation des germes ;
- 2° ensemencement des germes purs dans deux tubes en quantité égale jusqu'à formation d'un léger trouble ; dans l'un introduction d'une quantité très minime de suspension de bactériophage. L'autre sera le témoin ;
- 3° au bout de 6 heures d'étuve, vérification de l'état des cultures. S'il y a lyse totale, le bactériophage est virulent pour les espèces microbiennes du malade. Après filtration, il sera prêt à l'emploi ;
- 4° s'il n'y a pas de lyse totale, réensemencement des germes en deux tubes. Vérification et détermination du trouble persistant. Inoculation dans l'un des tubes du filtrat précédent et de souches nouvelles de bactériophages ;
- 5° la mise en présence des germes et des bactériophages doit être faite jusqu'à ce que l'on ait une lyse complète ;
- 6° toutes ces opérations seront suivies de filtrations sur bougies L3. Les différents filtrats sont réunis.

On a ainsi une quantité importante de races de bactériophages capables de lyser tous les microbes, causes de l'infection.

Sans cette précaution, il resterait dans l'organisme des microbes non lysés susceptibles, par la disparition des autres, en acquérant une activité plus grande de ce fait, de favoriser la chronicité de l'infection.

Le bactériophage ainsi préparé, réparti dans des ampoules stériles de 2 cc. sera donné à ingérer à nos malades.

Préalablement nous ferons absorber du bicarbonate de soude afin d'alcaliniser l'organisme, les urines en particulier. Nous chercherons à avoir pour celles-ci un pH voisin de 7,8, pH qui est celui de nos milieux de culture.

Nous ferons ingérer à jeun, dans un liquide alcalin, nos suspensions de bactériophages à la dose de une ampoule par jour. Théoriquement, le contenu de deux ou trois ampoules doit suffire. Mais pratiquement nous préférons donner nos bactériophages pendant une dizaine de jours. Dans certains cas aigus même, nous ferons prendre quotidiennement le contenu de deux ampoules.

Le bactériophage étant extrêmement sensible aux antiseptiques, il faut proscrire au malade l'emploi de toute médication désinfectante que, non averti, il pourrait prendre dans l'espoir d'accélérer sa guérison.

Voici quelques observations personnelles qui montreront d'une façon satisfaisante les résultats remarquables que nous avons obtenus.

Observation n° 3. — Mme N., 25 ans, présente depuis 4 ans des troubles généraux et locaux dus au colibacille. En 1928 angicolite ; en 1931 cystites très violentes, associées à des troubles diarrhéiques qui se répétèrent fréquemment jusqu'en avril 1933 où étant enceinte de trois mois elle fait une pyélonéphrite très sévère. Après son accouchement, infection puerpérale à colibacilles avec température élevée., puis réapparition de crises de cystite. Pendant tout ce temps, un traitement vaccino-thérapique fut associé à un traitement antiseptique. Ces traitements donnèrent une amélioration mais il n'y eut jamais la disparition complète des germes.

C'est en novembre 1933 que, voyant que nous n'avions aucun résultat durable, nous avons essayé de faire un bactériophage adapté.

L'examen microscopique de l'urine montre : colibacille, paracolibacille, entérocoque, pneumobacille, staphylocoque, donc des souches différentes et polymorphes.

Nous essayons de lyser ces races par des bactériophages différents. Tous les germes, excepté le colibacille, furent détruits rapidement. Seul celui-ci restait bactériophagorésistant. Au bout de nombreux passages, et avec l'apport de nombreuses races de bactériophages, nous arrivons à une lyse complète.

Nous faisons ingérer à notre malade, le contenu de 12 ampoules après avoir pris les précautions d'alcalinisation d'usage. Au bout de 15 jours, les troubles ont entièrement disparu. L'examen microscopique est pratiqué et nous montre la disparition complète de tous les germes associés. Différentes analyses faites depuis ce temps, confi-

ment la stérilité de l'urine, mais fait remarquable celle-ci contient toujours des suspensions de bactériophages plurivirulents.

La malade suivie jusqu'à ce jour ne présente plus aucun symptôme d'infection colibacillaire.

Ce qui nous paraît intéressant dans cette observation, c'est de voir une infection ancienne, grave, céder en quelques jours à ce traitement. La persistance du bactériophage dans l'organisme prouve sa résistance et sa multiplication, fait qui explique le maintien de la guérison.

Observation n° 4. — M. J., 26 ans, présente depuis plusieurs mois des diarrhées cholériformes. Apparition brusque d'une cystites ; pus et sang dans les urines, douleurs violentes à la miction, il essaie un traitement désinfectant à base d'uroformine, de bleu de méthylène, de chlorydrate de méthyl-oxyquinoléine. Les résultats, appréciables cependant, sont assez fugaces.

Nous avons l'occasion de pratiquer pour lui un examen des urines. Celles-ci révèlent la présence d'une quantité énorme de pus, de colibacilles et de paracolibacilles.

Nous pratiquons un essai de lyse, celle-ci fut assez difficile, il nous a fallu différentes races plurivirulentes mais nous obtenons cependant une destruction complète *in vitro* des microorganismes de notre malade.

L'ingestion de bactériophages donne une amélioration des symptômes et une disparition des phénomènes douloureux.

Un nouvel examen bactériologique pratiqué deux mois après nous montre une urine absolument stérile.

Observation n° 5 (décembre 1934). — Mme B., 47 ans, présente depuis trois ans des troubles extrêmement variés et polymorphes, troubles gastro-intestinaux, urinaires, vaso-moteurs, arthritiques, bref tout un ensemble de signes laissant supposer une infection grave. Différents traite-

ments lui sont donnés sans aucun résultat si bien que, on a une anémie extrêmement prononcée ; les globules rouges tombent à 800.000, les globules blancs montent à 100.000. L'examen de la malade montre une spléno et une hépatomégalie. Les troubles gastriques dominaient la scène. Devant l'échec de toute médication générale, on a l'idée de pratiquer un examen cytot bactériologique des urines ; celles-ci contiennent une quantité énorme de colibacilles et de paracolibacilles. Quelque temps après cette constatation la malade se plaint de troubles vésicaux intenses, ce qui confirme le diagnostic de colibacillose. On nous demanda alors de pratiquer un bactériophage. Nous essayons de lyser les souches de la malade par nos races : la lyse malheureusement n'est pas rapidement complète. Pressé par le temps et la gravité de l'état de la malade, nous lui faisons ingérer notre suspension de bactériophages qui ne lysait pas entièrement toutes les souches de colibacilles de la malade.

Un nouvel examen d'urines pratiqué, montre une très forte diminution des agents pathogènes. Encouragé par cette amélioration, nous essayons de détruire les bacilles résistants à notre première tentative, en les mettant en présence de nouvelles races de bactériophages. Après quelques échecs, nous arrivons à ce résultat et l'ingestion de notre nouvelle suspension amena la destruction complète du microbe résistant la première fois.

Depuis ce temps, la malade ne présente plus de troubles colibacillaires, les numérations globulaires pratiquées ont montré une diminution de l'anémie et si son état n'est pas encore parfait, ce n'est certes plus à cause de la colibacillose puisque chez elle, on ne trouve plus d'agents pathogènes, mais par suite de l'atteinte générale de tout son organisme.

Observation n° 6 (décembre 1934). — Le jeune C., 3 ans, présente depuis sa naissance tout un ensemble de syndromes colibacillaires. Ses urines ont toujours été trou-

bles. Il présente des symptômes vésicaux fréquents et répétés, des symptômes rénaux, le tout caractérisé surtout par des hématuries et des pyuries. Quelques poussées de température.

L'examen bactériologique de ses urines, pratiqué en novembre 1934, montre, en plus de cellules de desquamation, des leucocytes et des hématies. Présence, en outre, de très nombreux colibacilles à l'état presque pur. Un phimosis fut suspecté d'être la cause de l'infection. L'opération pratiquée en juillet 1934, ne donna aucune amélioration. On pensa alors à lui appliquer un traitement vaccinothérapique ; les résultats furent extrêmement douteux.

A ce moment, on nous demanda de pratiquer un traitement par le bactériophage. Les colibacilles du sujet, mis en présence de nos souches de bactériophages furent lysés assez rapidement mais cependant après plusieurs passages successifs. L'ingestion de notre suspension donna un éclaircissement rapide, mais un léger trouble persista néanmoins dans les urines. Il restait des quantités importantes de pneumobacilles. L'absorption de plusieurs bactériophages ne donna alors que peu d'amélioration, les pneumobacilles restant, étant résistants vis-à-vis de nos races. Nous avons essayé à nouveau d'obtenir une lyse de ces pneumobacilles par de nouvelles races de bactériophages. Ceux-ci ayant été actifs *in vitro*, furent administrés à notre petit malade, et amenèrent alors la disparition complète des germes pathogènes.

Des examens répétés depuis ce temps montrent, d'une part, l'absence de tous germes nocifs, et d'autre part, la persistance de bactériophages actifs contre les germes qui occasionnèrent primitivement les lésions.

Observation n° 7. — Mme P., 62 ans, vient consulter pour troubles vésicaux durant depuis 3 ans déjà : mictions fréquentes, douloureuses, avec parfois à la fin une légère hématurie. Les urines sont très troubles ; de temps en temps

des douleurs dans la région rénale. En plus de cela, douleurs extrêmement violentes dans tout le plancher périnéal.

L'examen d'urines pratiqué montre une quantité très abondante de pneumobacilles, de rares entérocoques, quelques paracolibacilles, mais aucune trace de colibacilles typiques. Nous posons le diagnostic de cystite microbienne ; nous essayons d'abord un traitement chimique à base d'uroformine et de chlorhydrate de méthyl-oxyquinoléine. Echec. Un traitement vaccinothérapique pratiqué ne donne pas un résultat plus appréciable : l'urine reste toujours aussi microbienne. Nous pratiquons alors un essai de lyse par des souches de bactériophage et au bout de quelques repiquages successifs, nous avons une destruction complète *in vitro* des bacilles de notre malade.

Nous lui faisons prendre par voie buccale, après alcalinisation notre suspension et au bout de huit jours nous revoyons la malade ; elle ne souffre plus des reins, sa cystite a disparu. Un examen d'urines effectué montre que l'urine est stérile. Seule une pesanteur périnéale la fait encore souffrir. Mais il s'agit là probablement d'un retrécissement du rectum.

Toujours est-il que cette fois encore nous avons eu une destruction complète des agents pathogènes de la maladie.

Observation n° 8 (juillet 1935). — Mme C., présentait depuis une dizaine d'années des troubles de colibacillose confirmés. Elle fit des cystites à répétition, une pyélonéphrite, une appendicite, des troubles gastro-intestinaux. Elle se soigna par des médications chimiques. Les améliorations qu'elle obtint étaient peu persistantes.

Un examen bactériologique des urines montra du pus, du sang, des colibacilles, des paracolibacilles, des entérocoques, des pneumobacilles, des streptocoques.

C'était une culture extrêmement polymorphe qui se présentait. Nous essayâmes de séparer les germes et de les mettre en présence de bactériophages actifs. Seules, les

souches de colibacilles, se trouvèrent résistantes. Après différents essais de lyse par diverses races de bactériophages nous eûmes *in vitro* une lyse complète de tous les agents pathogènes qui se trouvaient dans l'urine de notre malade.

Nous lui fîmes ingérer notre suspension et après la prise de 6 ampoules de bactériophages, nous eûmes l'occasion de vérifier le résultat. Une amélioration était certaine à ce moment mais il restait encore quelques corps microbiens non dissous, en particulier de l'entérocoque. Nous refîmes prendre quelques nouvelles ampoules de bactériophages et un examen pratiqué après un mois montra, une urine absolument stérile.

Un nouvel examen pratiqué en novembre dernier confirma l'absence de tous germes pathogènes.

Observation n° 9. — Mme J., présente un syndrome colibacillaire extrêmement polymorphe : troubles rénaux, troubles vésicaux, troubles intestinaux, troubles digestifs. Le tout étant apparu après une infection puerpérale à colibacilles reconnue.

On nous envoie de l'urine. Dans celle-ci nous trouvons du colibacille, de l'entérocoque, du pneumobacille. On nous demande de préparer pour elle un auto-bactériophage. Nous sommes arrivé à lyser rapidement le colibacille, mais le pneumobacille et l'entérocoque furent beaucoup plus résistants. Ce n'est qu'au bout de sept passages successifs que nous obtenons une lyse complète et définitive de ces agents. Le bactériophage lui-même est donné par ingestion. Au bout de 6 jours les phénomènes douloureux disparaissent. L'urine examinée un mois après est devenue complètement stérile.

Observation n° 10 (septembre 1935). — Mme L., 27 ans, est atteinte de cystite chronique depuis 18 mois à la suite vraisemblablement d'une infection puerpérale. Lorsque nous la voyons elle se plaint de mictions fréquentes avec

ténésme et brûlures, elle ne fait pas de fièvre, sauf au début de sa maladie où elle fit quelques poussées de température ne dépassant jamais 39°. La malade a maigri, son état général est atteint, de même que son psychisme. La maladie qui au début était intermittente est devenue depuis 6 mois continue. Un traitement vaccinothérapique associé à un traitement chimique a donné une amélioration. Mais les examens pratiqués au laboratoire montrent une urine toujours trouble qui est une véritable culture de bacilles coli.

Nous essayons de faire un bactériophage. Nous mettons les bacilles de la malade en présence de souches diverses. Les bacilles se trouvent rapidement et entièrement lysés. Nous faisons ingérer notre filtrat et dès le troisième jour, disparition complète des troubles vésicaux. Quinze jours après, nouvel examen microscopique qui montre une urine absolument stérile. Les races microbiennes de Mme L. étaient donc sensibles aux souches de collection de bactériophages et se sont trouvées complètement détruites par ces derniers, aussi bien *in vivo* que *in vitro*.

Observation n° 11. — Mme D., est entrée dans un des services de médecine de l'Hôpital du Mans le 30 novembre 1935 avec un diagnostic de colibacillose aigue. Femme de 30 ans, enceinte de six mois, elle présentait avant son entrée à l'hôpital des symptômes infectieux : température à 40°, anorexie, troubles digestifs etc. Les urines sont rares et troubles ; un examen pratiqué en ville montre la présence de très nombreux colibacilles et entérocoques. A son entrée dans le service, elle se trouve dans un état de rémission, la température est revenue à 38°, les troubles digestifs et les douleurs de la région rénale gauche ont diminué. Mais dès le 1^{er} décembre une élévation thermique à 40°5 fait son apparition ; état assez choqué, signes de septicémie. Nous pratiquons à ce moment un examen des urines dans lequel nous décelons du colibacille, des paracolibacilles variés, de l'entérocoque, du pneumobacille.

Les urines sont extrêmement purulentes, il y a des traces de sang. Après un traitement vaccinothérapique infructueux, nous essayons de préparer un bactériophage. La lyse totale des microbes ne fut pas obtenue dès la première mise en présence. Il nous fallut différentes souches et différents passages en culture. Au bout du sixième passage nous obtenons une lyse totale des agents pathogènes de la malade. Nous lui faisons ingérer notre suspension de bactériophages après une alcalinisation des urines. Le premier jour, légère chute de température, 2^e jour, nouvelle poussée à 40° et 3^e jour, chute de la température à 37°2, température qui oscillera entre 36°8 et 37°2 jusqu'à ce jour.

Un examen d'urines pratiqué le 10 décembre montre l'absence complète de tout microbe, la disparition du sang, mais encore quelques très rare leucocytes. Au bout de 6 jours nous avons donc obtenu une lyse complète de tous les agents pathogènes et les troubles infectieux de la malade ayant disparu complètement, nous pouvons donc espérer une guérison complète et définitive.

Dans toutes ces observations nous voyons une apparition rapide de la guérison. Le point qui nous paraît être le plus délicat est la différenciation de tous les germes pathogènes. La lyse de ceux-ci, pris séparément, est obtenue alors facilement par des races de bactériophage adaptées à chacun d'eux. Si cette lyse obtenue *in vitro* est totale, nous avons la certitude alors de provoquer chez le malade une lyse de toutes les bactéries nocives et ainsi amener la guérison complète.

CONCLUSIONS

Dans tous les cas que nous avons traités et où nous avons eu une destruction complète des germes pathogènes, nous n'avons utilisé que des suspensions de bactériophages préparées par bactériophagie totale d'émulsions de microbes à 500.000.000 de germes par cc. Ces microbes étaient isolés du malade. Jamais nous ne nous sommes servis de souche microbienne de collection.

Les souches de bactériophage étaient celles préparées par le Professeur d'Hérelle. Nous avons ainsi des bactériophages extrêmement virulents pour les microbes pathogènes du malade. La virulence agissait donc et les guérisons survenaient parce que les proto-bes bactériophages parasitaient et détruisaient le germe pathogène.

Nous avons ainsi obtenu une guérison totale et définitive dans nos 11 observations.

Si certains ont nié parfois l'action du bactériophage, c'est qu'ils n'employaient pas des suspensions susceptibles de lyser tous les bacilles du malade, aussi ne faut-il employer que des bactériophages de virulence maxima et les administrer de telle sorte qu'il y ait un contact étroit entre ceux-ci et la bactérie pathogène qu'il faut détruire.

Le bactériophage n'agit pas par sa quantité mais

par sa qualité et bien adapté *in vitro* aux bactéries du malade, il provoque *in vivo* une bactériophagie intense, phénomène qui se reproduira jusqu'à la destruction totale des bactéries pathogènes.

Il nous paraît donc opportun, comme le propose d'Hérelle, de pratiquer cet essai de bactériophagie jusqu'au jour où l'on sera parvenu à isoler des races de bactériophages possédant une virulence très grande pour toutes les souches de bactéries pathogènes. Alors le traitement sera appliqué d'une façon courante, sans être dans l'obligation de vérifier si, dans chaque cas, les bacilles du malade sont sensibles aux races de bactériophages que l'on possède.

Mais si les stocks préparés pour les colibacilles par d'Hérelle sont toujours sans danger et souvent efficaces, il nous paraît intéressant d'employer ce procédé de contrôle d'activité du bactériophage vis-à-vis des souches si différentes que sont les colibacilles. Assez facilement préparables, d'un emploi très pratique, les bactériophages obtenus permettent de lutter contre les agents pathogènes si polymorphes d'une maladie, si polymorphe également.

C'est donc le traitement idéal, car nous avons ainsi un moyen de guérison complète, définitive, par la destruction totale des souches si variées que représente le colibacille.

Vu :
Le Doyen :
ROUSSY.

Vu :
Le Président de la thèse :
GOUGEROT.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Achard. — « Septicémie colibacillaire », *Journal des praticiens*, 1930.

Andréoli. — « Colibacillose », *Société de pathologie comparée*, 12 janvier 1926.

Arloing. — *Vaccination régionale de l'infection colibacillaire*, Thèse Paris, 1933.

Basset. — « Abscess colibacillaire de la région épigastrique », *Société de chirurgie*, 20 février 1935.

Bernasconi. — « Septicémie colibacillaire », *Association urologie*, 1924.

Braillon et Merle. — « Méningite aigue à colibacilles », *Société médicale des Hôpitaux*.

Catelain. — « Colibacillose urinaire », *Médecine pratique*, juin 1919.

Craciuneanu. — « Traitement intestinal des colibacillosés », *Monde médical*, 15 mars 1934.

Desgeorges. — « La colibacillose », *Monde médical* du 1^{er} février 1932.

— « Rôle de la colibacillose dans la lithiase biliaire », *Centre médical*, 1924.

— « La maladie méconnue, la colibacillose », *Société de médecine de Paris*, 11 mars 1935.

— « Etiologie et traitement de la colibacillose », *Avenir médical*, 1930.

Oeconomos. — « Infection colibacillaire urinaire », *Congrès de Madrid*, 1930.

Fisch. — « Stade intestinal de la colibacillose », *Archives urologiques de Necker*, t. VI.

— « Sur l'association microbienne de l'appareil urinaire », *Journal urologie*, 1929.

Gougerot et Peyre. — *Traitement du sycosis par le bactériophage.*

Goiffon. — *La colibacillose en pratique médicale.*

Hauduroy. — « Le bactériophage dans la colibacillose », *Congrès de thérapeutique*, Paris 1933.

D'Hérelle. — *Le bactériophage et son comportement.*

Heitz-Boyer. — « Syndrome entéro-rénal », *Journal médical français*, mai 1929 et 1922.

Jacquet et Thieffy. — « Cholécystite masquée et colibacillose », *Presse médicale* du 17 avril 1935.

Legueu et Fisch. — « Stade sanguin du colibacille », *Société française urologie*, du 18 mars 1929.

Lemierre et Laporte. — « Septicémie colibacillaire, compliquée de pyopneumothorax », *Siècle médical.*

Petit. — *Les colibacilloses*, Thèse de Paris 1928,

Peyre et Differdange. — « Mutations probables *in vitro* de bacilles typhiques en entérocoques », *Société de biologie.*

Roedrer et Graffin. — « Arthrites colibacillaires », *Monde médical*, 15 octobre 1934.

Strominger. — « Colibacillose et appendicite », *Monde médical* 1^{er} juin 1931.

— *La colibacillose*, 1935.

— « Facteur médico-social de la colibacillose », *Association française d'urologie*, 1933.

Vincent (H.). — « Elimination urinaire du bacille coli et son origine hématogène », *Académie des sciences*, 1925.

— « Pluralité des toxines du bacille coli », *Académie des sciences*, 1925.

Widal et Lemierre. — « Colibacillose », *Traité de médecine*, vol. III.

